

گزارش‌هایی از اثرات جانبی مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین

دکتر ناهید نبات دوست

دکتر داروساز

شکل افکار منتهی به خودکشی نیز ممکن است بروز یابد. افزایش خطر افکار و رفتارهای خودکشی منسوب به این ضدافسردگی‌ها در سالهای اخیر جزو مطالعات مهم و بحث برانگیز بوده است. گزارش‌ها و داده‌هایی مبنی بر افزایش خطر افکار و رفتارهای منتهی به خودکشی در کودکان و جوانان و بزرگسالان به کمیته مشورتی FDA رسیده بود که به انجام متا آنالیز توسط FDA روی ۲۴ مطالعه کوتاه مدت کنترل شده منجر گردید سپس آنالیز گسترده‌ای روی ۳۲۷ مطالعه کنترل شده با پلاسیبو روی حدود ۱۰۰/۰۰۰ بیمار صورت گرفت و نتایج دو آنالیز فوق در گردهمایی ۱۳ دسامبر ۲۰۰۶ کمیته ارایه شد. هر دو آنالیز که داده‌های مطالعات مربوط به بوپروپیون، سیتالوپرام، دولوکستین، اس

مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) از اواخر دهه ۱۹۸۰ ارایه شده‌اند و امروزه مصرف گسترده‌ای در درمان افسردگی و وسواس فکری - عملی دارند. فروش این داروها در سال ۲۰۰۴ در آمریکا ۱۰/۹ میلیون دلار بوده که ۳۲ درصد نسبت به سال ۲۰۰۰ افزایش داشته است. این داروها عوارض جانبی کمتر و پذیرش بیشتری نسبت به ضدافسردگی‌های قدیمی نظیر مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز و سه حلقه‌ای دارند و در صورت overdose بی‌خطرتر از آنها محسوب می‌شوند (۲،۱). SSRI می‌توانند موجب آزیتاسیون و فعالیت هیجانی خصوصاً در شروع درمان شوند. اینگونه واکنش‌های پارادوکسیکال که به معضل افسردگی افزوده می‌شود، گاهی به

در حالت کلی وقوع هیپوناترمی در افراد مسن شایع است که احتمالاً ناشی از تغییرات فیزیولوژیکی مربوط به سن در توازن آب و الکترولیت است. این تغییرات در همیوستاز اسموتیک و آب عبارت از کاهش در میزان کل آب بدن، جریان کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی و افزایش ترشح ADH و یا عدم کاهش ADH در پاسخ به محرک‌های اسمولار یا فارماکولوژیکی و کاهش پاسخ کلیوی نسبت به ADH می‌باشد.

در حالت عادی ترشح ADH در پاسخ به محرک‌های فیزیولوژیکی نظیر افزایش اسمولاریته پلاسمایی یا هیپروولمی شروع می‌شود. برعکس، ترشح ADH هنگامی کاهش می‌یابد که اسمولاریته پلاسمایی پایین آمده و حجم داخل عروقی اشباع می‌شود. ترشح نابجای ADH نشانگر یک محرک غیر اسموتیک برای ریلیز آن است. از این محرک‌های غیر اسموتیک می‌توان مواردی چون تولید ADH در بدخیمی‌ها، اختلالات ریوی و سیستم عصبی مرکزی (تروما، عفونت) برخی داروها (مثل دیورتیک‌های یتازیدی، آنتی‌سایکوتیک‌ها، آنتی‌دیورتیک‌ها و ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی) را مثال زد.

مطالعات حیوانی حاکی از آن است که سروتونین یک محرک بالقوه ترشح ADH است و SSRI_s از جمله پاروکستین با مهار بازجذب سروتونین در سیستم عصبی مرکزی موجب ترشح نابجا یا افزایش اثر ADH و بروز هیپوناترمی در بیماران مسن می‌شوند.

هرچند هیپوناترمی شدید می‌تواند کشنده باشد ولی علایم هیپوناترمی خفیف تا متوسط

سیتالوپرام، فلوکستین، فلووکسامین، میرتازاپین، نفازودون، پاروکستین، سرتالین و وفلافاکسین را بررسی کرده بودند، نتیجه‌گیری کردند که افزایشی در خطر افکار و رفتارهای خودکشی در بین افراد کمتر از ۲۵ سال (به میزان یکسان در کودکان و جوانان) وجود دارد. هر چند به نظر می‌رسد در افراد ۲۵ تا ۶۴ ساله یک اثر حفاظتی احتمالی در برابر افکار خودکشی داشته باشند ولیکن مصرف این داروها در افراد بالای ۶۵ سال خطر خودکشی را کاهش می‌دهند. گردهمایی کمیته منجر به صدور رای مبنی بر افزوده شدن هشدارهای جعبه سیاه به برچسب دارویی SSRI_s شد، به نحوی که این هشدارها حاوی این تذکر باشند که این داروها ممکن است خطر افزایش رفتارهای منتهی به خودکشی را در کودکان و بزرگسالان در برداشته باشند (۱).

افسردگی ماژور اختلال شایعی در افراد مسن است که درمان خط اول آن نیز SSRI_s می‌باشد. هیپوناترمی یکی از عوارض این داروهاست که در رابطه با پاروکستین و فلوکستین گزارش شده بود. Fabian و همکاران در یک مطالعه آینده نگر شیوع و اتیولوژی هیپوناترمی ناشی از پاروکستین را در بیماران مسن (متوسط ۷۵/۳ سال) با تشخیص افسردگی ماژور بررسی کردند.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد هیپوناترمی یک عارضه جدی بالقوه همراه با مصرف پاروکستین در بیماران مسن بوده و ریسک فاکتورهای بروز آن شامل مقادیر اندک سدیم پایه و BMI پایین است. در این مطالعه بروز هیپوناترمی به‌طور متوسط ۹ روز پس از شروع دریافت پاروکستین بوده است.

که سروتونین به واسطه رسپتورها و ناقل‌های مختص استیوبلاست‌ها و استیومیت‌ها اثرات اسکلتی هورمون پاراتیروئیدها و تحریکات مکانیکی را تعدیل می‌کند. کاهش مصرف SSRI_s موجب افزایش توده و استحکام استخوان می‌شود. از بین افرادی که شکستگی‌های ناشی از مصرف SSRI_s را تجربه می‌کنند، خیلی‌ها نیاز به جراحی آرتروپلاستیک نیز پیدا می‌کنند که خود از راستای دیگری با عوارض SSRI_s ارتباط پیدا می‌کند، چرا که گزارش‌هایی مبنی بر افزایش خطر خونریزی در حین جراحی و نیاز به تزریق خون در طی جراحی‌های ارتوپدیک در بیماران مصرف‌کننده این داروها منتشر شده است (۲،۴). در این راستا Movig و همکاران در یک مطالعه آینده‌نگر و پیگیری شده با استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده بیمارستانی روی ۵۲۰ بیمار قابل ارزیابی چنین نتیجه گرفته‌اند که مصرف ضدافسردگی‌های سروتونرژیک با افزایش حدود ۴ برابر خطر خونریزی و متعاقباً نیاز به تزریق خون در طی جراحی‌های ارتوپدیک همراه است در حالی که چنین عارضه‌ای با ضدافسردگی‌های غیرسروتونرژیک مشاهده نشد. مکانیسم فارماکولوژیکی اصلی این عارضه می‌تواند مربوط به کاهش غلظت سروتونین داخل پلاکتی باشد که بر تجمع پلاکتی تاثیر می‌گذارد. به‌علاوه به‌نظر می‌رسد کاهش سروتونین پلاکتی و افزایش هم‌زمان مقادیر سروتونین پلاسمایی و از سوی دیگر تجربه استرس قبل از جراحی اثر منفی بر همیوستاز داشته و موجب خونریزی بیشتر شود. از آنجا که آسپیرین و سایر NSAID_s موجب افزایش زمان خونریزی (بواسطه مهار

غیراختصاصی هستند (مثل آنورکسی، تهوع، خستگی، لتارژی و کنفوزیون) که ممکن است با ارتباط داده شدن اشتباهی به شرایط سنی و افسردگی، نادیده گرفته شوند و عدم پایش سدیم پلاسما بیمار را به مراحل شدید و خطرناک عارضه دارویی سوق دهد. از این رو پایش روتین غلظت سدیم در بیماران مسن مصرف‌کننده SSRI_s، خصوصاً در صورتی که سایر داروهای روانگردان و داروهای افزایش‌دهنده ریلیز و اثر ADH را نیز دریافت می‌دارند، توصیه می‌شود (۳).

گزارش‌هایی وجود دارد که مصرف SSRI_s خطر زمین خوردن و شکستگی‌های استخوانی را در افراد مسن افزایش می‌دهد. دلایل این افزایش خطر پیچیده بوده و می‌تواند به کاهش BMD (دانشیته مینرال استخوان)، سداسیون، هیپوتانسیون ارتوستاتیک و کنفوزیون ناشی از داروها ارتباط داده شود. به نظر می‌رسد SSRI_s با گشاد کردن آرتریول‌ها در عضله اسکلتی و مغز موجب بروز هیپوتانسیون می‌شود. مواردی از سنکوپ در افراد بالای ۶۵ سال با مصرف این داروها گزارش شده است (۳).

Richards و همکاران طی یک مطالعه آینده‌نگر تصادفی روی ۵۰۰۸ بیمار بالای ۵۰ سال که طی پنج سال تحت پیگیری و کنترل قرار داشتند به این نتیجه رسیدند که مصرف روزمره SSRI_s در این جمعیت سنی با افزایش دوبرابر خطر شکستگی‌ها همراه است. در این مطالعه میزان افزایش خطر شکستگی‌های استخوانی مشابه با شکستگی‌های ناشی از مصرف کورتیکواستروئیدها برآورد شده است. مطالعات اخیر حاکی از آن است

آن‌ها با بروز مشکلات قلبی می‌باشد. اولین بار در سال ۱۹۹۳، Frasure-Smith و همکاران این سوال را مطرح کردند که آیا درمان افسردگی به دنبال سندرم کرونری حاد (ACS) میزان بیماری و مرگ و میر را کاهش می‌دهد یا نه؟

در سال‌های بعد یک مطالعه در رابطه با مصرف سرتالین در ۳۶۹ بیمار مبتلا به ACS و مطالعه دیگری در ارتباط با مصرف سیتالوپرام در ۲۸۴ فرد مبتلا به بیماری کرونری قلبی (CHD) صورت گرفت که هر دو مطالعه حاکی از اثربخشی و بی‌خطری این دو دارو در بیماران قلبی هستند (۶).

حتی ادعا شده است که این داروها با کاهش سروتونین داخل پلاکتی و القای اثر ترومبولیتیک موجب کاهش بیماری قلبی - عروقی نیز می‌شوند (۴).

با این حال هنوز نظرات انتقادی نسبت به نتایج مطالعات فوق وجود دارد و به نظر می‌رسد برای اظهار نظر قطعی درباره فواید یا مضرات SSRI_s در بیماران قلبی و ارتباط با بروز مشکلات قلبی - عروقی مطالعات گسترده‌ای مورد نیاز است (۶).

از عوارض سوء این داروها که بگذریم، یک اثر جانبی مثبت نیز در رابطه با کارایی آن‌ها در درمان گرگرفتگی در زنان یائسه بارها گزارش شده است.

سال‌هاست که ترکیب استروژن و پروژسترون به‌عنوان درمان استاندارد علائم یائسگی از جمله گرگرفتگی مطرح بوده ولی به خاطر داشتن خطرات در مصرف طولانی مدت زیر سؤال رفته و نیاز به درمان‌های جانشین احساس می‌شده است.

اندوپراکسیدهای پروستاگلندین و ترومبوکسان A₂ در پلاکت‌ها) می‌شوند احتمال خطر از دست دادن خون در حین جراحی در صورت مصرف همزمان NSAID_s و SSRI_s بیشتر می‌شود (۴).

البته، عارضه خونریزی غیرطبیعی اختصاص به زمان جراحی ندارد. هر چند مطالعات مشاهده‌ای قبلی روی خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، داخل مجامه‌ای و حین جراحی تاکید داشته‌اند، گزارش‌های موردی از اختلالات خونی مختلف از جمله پوپورا، خون‌مردگی، خون دماغ و خونریزی واژینال نیز حکایت کرده‌اند. با این داده‌های اولیه، Moijer و همکاران با انجام مطالعه کنترل‌شده روی بیش از ۶۴۰۰۰ نفر از مصرف‌کنندگان SSRI_s طی سال‌های ۲۰۰۰ - ۱۹۹۲ که با تشخیص اولیه خونریزی غیرطبیعی در بیمارستان بستری شده بودند، رابطه قابل توجهی بین درجه مهار بازجذب سروتونین و خونریزی غیرطبیعی یافتند.

در این مطالعه، فلوکسین، سرتالین و پاروکستین به‌عنوان SSRI_s با درجه مهار بیشتر بازجذب سروتونین تعریف شدند. قبل از این هم در مطالعه‌ای رابطه مستقیم بین میزان آفینیته این داروها نسبت به ناقل‌های سروتونینی و افزایش خطر خونریزی یافت شده بود.

در یک بررسی دیگر نیز عواملی چون افزایش سن، سابقه مشکلات گوارشی و مصرف هم‌زمان NSAIDs به‌عنوان ریسک فاکتورهای افزایش احتمالی خونریزی مطرح شده‌اند (۵).

یکی دیگر از مسائلی که از سال‌ها قبل در رابطه با SSRI_s مورد بحث بوده، درستی یا نادرستی مصرف آن در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر و رابطه

دو زیر گروه رسپتور 5-HT (5-HT_{1a} و 5-HT_{2a}) رابطه تنگاتنگی با کنترل حرارت در پستانداران دارند و دو اثر مخالف هم اعمال می کنند (اثر هیپرترمی با واسطه 5-HT_{2a} و اثر هیپوترمی با واسطه 5-HT_{1a}) که توازن بین این دو رسپتور در تداوم تنظیم حرارتی مطلوب حایز اهمیت است. بیان و فعالیت رسپتورهای 5-HT می تواند توسط هورمون های غدد جنسی و کورتیکوسترئوئیدهای آدرنال تعدیل یابد و این امر می تواند رابطه عملکردی بین برخی سیستم های هورمونی مربوط به گرگرفتگی و سروتونین را نشان می دهد. با این حال مطالعات بیشتری برای روشن ساختن مکانیسم های مربوط به گرگرفتگی و اثر SSRIs مورد نیاز است.

گرگرفتگی شایع ترین مشکلی است که زنانی که وارد مرحله یائسگی می شوند، تجربه می کنند و در اغلب آن ها ممکن است تا ۵ سال (و در ۲۰ درصد زنان حتی تا ۱۵ سال) طول بکشد. مطالعات اخیر در رابطه با مصرف و فلافاکسین و فلوکستین در زنان با سابقه سرطان پستان حاکی از آن است که تا حد قابل توجهی موجب کاهش علائم وازوموتور یائسگی می شوند.

Stearns و همکاران در یک مطالعه تصادفی کنترل شده سودمندی پاروکستین را نیز در این رابطه نشان داده اند. به نظر می رسد سودمندی بالینی این داروها هر چند به اندازه استروژن نیست ولیکن بیشتر از سایر درمان های جانشین هورمونی درمانی (مثل ویتامین E) می باشد (۷).

زیر نویس

1. SSRIS: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

منابع

1. Kuehn BM. FDA panel seeks to balance risks in warnings for antidepressants. JAMA . 2007; 297: 573-574
2. Richards GB, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med. 2007; 167:188-194
3. Fabian TG, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults. Arch Intern Med. 2004; 164: 327-332
4. Movig KLL, et al. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. Arch Intern Med. 2003; 163: 2354-2358
5. Meiger WEE, et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med. 2004; 164: 2367-2370
6. Glassman AH, Bigger GT. Antidepressants in coronary heart disease: SSRIs reduce depression, but do they save lives? JAMA. 2007; 297:411-412
7. Stearns V, Beebe KL, Lyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of Menopausal hot flashes. JAMA. 2003; 289:2827-2834